



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Cobalaminmangel beim jungen Hund - Was ist dieses canine 'IGS'?

Kook, Peter H

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-112847>

Conference or Workshop Item

Accepted Version

Originally published at:

Kook, Peter H (2015). Cobalaminmangel beim jungen Hund - Was ist dieses canine 'IGS'? In: 30. VÖK Jahrestagung, Salzburg, Austria, 18 September 2015 - 20 September 2015, s.n..

Cobalaminmangel beim jungen Hund - Was ist dieses canine "IGS" ?

Peter Hendrik Kook, PD, Dr. med. vet., DACVIM, DECVIM-CA Internal Medicine
Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, Schweiz

Das **Imerslund-Gräsbeck-Syndrom (IGS)** (auch: **selektive Vitamin B12 (Cobalamin)-Malabsorption mit Proteinurie**) ist eine autosomal-rezessiv vererbte selektive Störung der Cobalaminresorption im Ileum. Der Name der Erkrankung rührt von der zeitgleichen Beschreibung des Syndroms in skandinavischen Familien durch Olga Imerslund in Norwegen und Ralph Gräsbeck in Finnland Ende der 50er Jahre.¹ In der Veterinärmedizin wurde diese Erkrankung das erste Mal Ende der 80er Jahre bei einer Riesenschnauzer Familie in den USA beschrieben,² seither konnte mehr und mehr Wissen über das IGS beim Hund generiert werden, und bei einzelnen Rassen wie Beagle und Border Collie sind mittlerweile sogar Gentests kommerziell erhältlich.^{3,4}

Physiologie & Pathophysiologie - Cobalamin ist ein wasserlösliches Vitamin aus der B-Gruppe (Vitamin B12). Es ist beim Säugetier ein essentieller Co-Faktor zweier Enzymsysteme und adequate Mengen sind erforderlich für die Nukleinsäuresynthese und Hämatopoese. Die zwei wichtigsten Cobalamin-abhängigen Reaktionen im Stoffwechsel sind die Umwandlung von Methylmalonyl-Coenzym A (CoA) zu Succinyl-CoA und die Remethylierung von Methionin zu Homocystein. Ein Cobalaminmangel führt demnach zum Anstieg der Methylmalonsäure (messbar im Urin und Serum) und des Homocysteins (messbar im Plasma).⁷ Die Messungen dieser Stoffwechselprodukte erlauben die Beurteilung der zellulären Versorgung mit Cobalamin und sind Tests der Wahl zur Dokumentation einer Cobalamindefizienz.^{5,6}

Cobalamin wird vor allem mit Muskelfleisch aufgenommen. Im sauren Milieu des Magens wird das Muskelprotein aufgespalten, Cobalamin freigesetzt und sofort an ein Transporterprotein (Haptocorrin) gebunden. Im Dünndarm wird dieses Haptocorrin durch pankreatische Proteasen verdaut und das nun wieder freie Cobalamin bindet an den sog. Intrinsischen Faktor (IF). Dieses Glykoprotein IF wird beim Hund mehrheitlich im Pankreas und in kleineren Mengen auch in der Magenschleimhaut synthetisiert. Der Cobalamin-IF-Komplex wird dann im Ileum durch eine CUBAM Rezeptor-vermittelte Endozytose in die Blutbahn aufgenommen.⁷

Aus dem bisher Genannten wird klar: Ein Cobalaminmangel kann entstehen durch 1) diätetischen Mangel (bisher beim Kleintier noch nie dokumentiert), 2) eine mit IF-Mangel einhergehende Pankreaserkrankung (v.a. exokrine Pankreasinsuffizienz beim Hund), 3) eine infiltrierende Dünndarmerkrankung (IBD oder Neoplasie), und schliesslich durch ein Fehlen (oder einen defekten) CUBAM-Rezeptor.

Die genetische Ursache der Erkrankung IGS liegt in einem Fehler des Rezeptorproteins für die Absorption des Komplex aus Cobalamin und IF. Hund und Mensch können Mutationen in zwei auf verschiedenen Chromosomen liegenden Genen vorliegen: dem Cubilin-Gen (*CUBN*) oder dem Amnionless-Gen (*AMN*). Beide Proteine (CUBilin und AMnionless) sind Bestandteile des sog. CUBAM-Rezeptors, der im Ileum den Komplex von Cobalamin und IF bindet und so die Cobalaminaufnahme ins Blut ermöglicht. Zusätzlich sind diese Rezeptorkomplexe in den proximalen Nierentubuli an der Rückresorption verschiedener Proteine aus dem Primärharn beteiligt. Das Fehlen oder die gestörte Funktion des CUBAM-Rezeptors macht eine intestinale Cobalaminaufnahme unmöglich und der dann entstehende Mangel beginnt sich in der Regel mit wenigen Monaten klinisch auf zum Teil sehr unterschiedliche Weise zu manifestieren.

Betroffene Rassen - Das canine IGS wurde bisher beim Riesenschnauzer,^{2,8} Australian Shepherd,⁹ Border Collie,^{5,6,10,11} und Beagle¹²⁻¹⁴ beschrieben. Vor kurzem wurde ebenfalls ein 8 Wochen alter Yorkshire Terrier Welpe mit Cobalamindefizienz und Methylmalonylazidurie beschrieben, der vollständig auf parenterale Cobalaminsupplementation ansprach.¹⁵ Während IGS beim Riesenschnauzer und Australian Shepherd durch Mutationen im AMN-Gen verursacht wird, konnten wir kürzlich zeigen, dass die ursächliche Mutation beim Beagle und Border Collie im CUBN-Gen liegt.^{3,4}

Klinik - Welpen und Junghunde können bereits mit wenigen Monaten (2-5 Monate) erkranken, zum Teil sind sie aber auch bereits > 1 Jahr. Es scheint, dass der Border Collie etwas später (8-24 Monate) erkrankt. Einer unserer IGS-Border Collies wurde erst mit 42 Monaten diagnostiziert. Es handelte sich um eine chronisch müde und magere Hündin, die ausserhalb der Hütearbeit fast nur schlief.⁶ Diese deutliche Variation des Krankheitsbeginns lässt sich sehr wahrscheinlich durch unterschiedlich grosse in der Fötalentwicklung angelegte hepatische Cobalaminspeicher erklären. Sobald diese Speicher verbraucht sind, werden die Hunde krank.

In der Regel beginnt der langsame Leidensweg mit Inappetenz, die sich zu vollständiger Anorexie steigert. Die Hunde zeigen Gedeihstörungen, bleiben im Wachstum zurück und werden zunehmend apathisch. Etwa die Hälfte der Hunde wird wegen Durchfall (+/- Vomitus) vorgestellt. Sehr selten kann es zu Krämpfen kommen (infolge der Methylmalonylazidämie und Hyperammonämie).^{11,12} Weitere klinische Befunde können Glossitis/Stomatitis, Bradykardie, intermittierende Pyrexie, Fellveränderungen, und erhöhte Infektanfälligkeit sein.^{6,10-12,14} Beim Border Collie kann IGS leicht mit dem sog. "*Trapped Neutrophil Syndrome*" verwechselt werden.¹⁶

Labor - In seltenen Fällen kann das Routinelabor vollständig normal sein.⁶ Typische Befunde in der hämatologischen Untersuchung sind Anämie und / oder Neutropenie. Die Anämie kann im Schweregrad stark variieren, ebenso die Neutropenie. Sehr selten finden sich Thrombozytopenien. Im Gegensatz zum Kind mit IGS zeigen Hunde fast nie eine Makrozytose (normales MCV). In der klinischen Chemie können die Proteine und der

Blutzucker erniedrigt sein; leichtgradig erhöhte Leberenzyme sind bei chronisch kranken Hunden möglich. Es ist wichtig zu wissen, dass der Ammoniak bei vielen IGS-Hunden ebenfalls leichtgradig erhöht sein kann. Zum Ausschluss des häufig verdächtigten portosystemischen Shunts eignen sich daher besser die Bestimmung der Serumgallensäuren.^{12,15}

Bei der Urinuntersuchung ist eine milde Proteinurie pathognomonisch (fehlender CUBAM-Rezeptor im proximalen Tubulus).

Diagnose – Am wichtigsten überhaupt ist es einen Verdacht auf IGS zu haben. Es ist unsere Erfahrung, dass bei vielen Hunden initial entweder ein portosystemischer Shunt (Klinik, eventuelle Hypoglykämie und erhöhter Ammoniak) verdächtig oder einfach “symptomatisch” behandelt wird. Diese jungen Hunde sind schlussendlich so schwach und mager, dass sie von den verzweiferten Besitzern und Tierärzten eingeschläfert werden müssen. Alle bereits erkrankten IGS-Hunde haben eine Hypocobalaminämie, Hyperhomozysteinämie und Methylmalonylazidämie, bzw. –azidurie. In der Praxis reicht die Dokumentation des Cobalaminmangels im Serum. Nur bei unklaren Fällen werden Spezialuntersuchungen (Methylmalonsäure) benötigt. Beim Beagle und Border Collie stehen seit 2013 Gentests (EDTA Plasma) zur Verfügung (LABOKLIN) und an IGS erkrankte (homozygot für die Mutation), sowie Carrier (heterozygot für die Mutation) können damit einfach identifiziert werden. Bei diesen Rassen ist die Diagnose also unproblematisch.

Therapie – Es sind bisher verschiedene Supplementierungsprotokolle in der Literatur beschrieben worden. Wir verwenden parenteral verabreichtes Hydroxocobalamin (sehr wahrscheinlich physiologischer als Cyanocobalamin). Dosis: 1000 µg IM 1 x monatlich. Die Hunde fangen in der Regel sofort an zu fressen und werden deutlich aktiver. Alle übrigen Befunde wie Maulschleimhautentzündungen, Fellveränderungen oder Durchfälle verschwinden in den darauf folgenden Tagen und Wochen. Es ist unsere Erfahrung, dass die Serumcobalaminkonzentration im Vergleich zur Klinik weniger gut geeignet ist, um den Therapieerfolg zu überwachen. Auch wenn der Patient klinisch munter ist und wieder ein normales Körpergewicht hat, wollen die Besitzer zur Beruhigung oft eine “normale” Serumcobalaminkonzentration im Blut sehen. Tatsächlich sind aber klinisch unauffällige IGS-Hunde auch bei hohen Supplementationsdosen oft leichtgradig hypocobalaminämisch (oder der Wert ist im niedrigen Normalbereich). Idealerweise müsste zur Dokumentation einer adequaten zellulären Cobalaminversorgung die Methylmalonsäure bestimmt werden. Wir untersuchen in Zürich momentan das optimale Supplementierungsintervall bei IGS-erkrankten Hunden. Sollten Sie einen Fall diagnostizieren, so kontaktieren Sie mich bitte – evtl. kann ihr Patient von unseren Erfahrungen profitieren. Interessanterweise konnte bei Kindern mit IGS gezeigt werden, dass tägliche supraphysiologische Mengen an peroral verabreichtem Cobalamin trotz fehlendem (oder defektem) CUBAM-Rezeptor intestinal (sehr wahrscheinlich über Diffusionsprozesse) aufgenommen werden. Allerdings wird auch in der Humanmedizin mehrheitlich die parenterale Therapie bevorzugt. Überdosierungen sind bisher nicht beschrieben – überschüssiges Cobalamin wird mit dem Urin ausgeschieden.

Prognose – Hunde mit IGS, die als solche erkannt und damit adequat behandelt (s.o.) werden, haben eine exzellente Prognose und normale Lebenserwartung. Bei manchen (oft spät) erkannten Fällen normalisiert sich der Wuchs nicht mehr. Die milde Proteinurie bleibt lebenslang bestehen (weiterhin fehlender CUBAM-Rezeptor in den Nierentubuli). Es konnte in Langzeitstudien beim Menschen gezeigt werden, dass sich der Schweregrad der Proteinurie nicht verändert. Bei sehr spät (oder nicht) diagnostizierten jungen Hunden kann es (sehr wahrscheinlich aufgrund der Chronizität der massiven Hyperhomozysteinämie) zu chronisch-degenerativen Lebererkrankungen kommen.¹³ Unbehandelte IGS-Hunde verkümmern im wahrsten Sinne des Wortes und sterben schlussendlich wegen dieses selektiven Cobalaminmangels.

Referenzen:

1. Gräsbeck R. Hooked to vitamin B12 since 1955: a historical perspective. *Biochimie*. 2013;95(5):970-975.
2. Fyfe JC, Jezyk PF, Giger U, Patterson DF. Inherited Selective Malabsorption of Vitamin-B12 in Giant Schnauzers. *J Am Anim Hosp Assoc* 1989; 25:533–539.
3. Owczarek-Lipska M, Jagannathan V, Drögemüller C, Lutz S, Glanemann B, Leeb T, Kook PH. A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Border Collies with Imlerslund-Gräsbeck syndrome (selective cobalamin malabsorption) *PLoS One*. 2013;8(4):e61144.
4. Drögemüller M, Jagannathan V, Howard J, Bruggmann R, Drögemüller C, Ruetten M, Leeb T, Kook PH. A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Beagles with Imlerslund-Gräsbeck syndrome (selective cobalamin malabsorption). *Anim Genet*. 2014;45(1):148-150.
5. Lutz S, Sewell AC, Bigler B, Riond B, Reusch CE, Kook PH. Serum cobalamin, urine methylmalonic acid, and plasma total homocysteine concentrations in Border Collies and dogs of other breeds. *Am J Vet Res*. 2012;73(8):1194-1199.

6. Lutz S, Sewell AC, Reusch CE, Kook PH. Clinical and laboratory findings in border collies with presumed hereditary juvenile cobalamin deficiency. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2013;49(3):197-203.
7. Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33(4):247– 356.
8. Fyfe JC, Hall CA, Jezyk PF, Klumpp SA, Levine JS, Patterson DF. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr Res* 1991;29(1):24-31.
9. He Q, Madsen M, Kilkenney A, et al. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor- cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. *Blood* 2005;106(4): 1447-1453.
10. Morgan LW, McConnell J. Cobalamin deficiency associated with erythroblastic anemia and methylmalonic aciduria in a border collie. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35(5):392–395.
11. Battersby IA, Giger U, Hall EJ. Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border collie. *J Small Anim Pract* 2005;46(7):339–344.
12. Fordyce HH, Callan MB, Giger U. Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *J Small Anim Pract.* 2000;41(9):407-410.
13. Kook PH, Drögemüller M, Leeb T, Howard J, Ruetten M. Degenerative liver disease in young Beagles with hereditary cobalamin malabsorption because of a mutation in the cubilin gene. *J Vet Intern Med.* 2014;28(2):666-671.
14. Kook PH, Drögemüller M, Leeb T, Hinden S, Ruetten M, Howard J. Hepatic fungal infection in a young beagle with unrecognised hereditary cobalamin deficiency (Imerslund-Gräsbeck syndrome). *J Small Anim Pract.* 2015;56(2):138-141.
15. McLauchlan G, McLaughlin A, Sewell AC, Bell R. Methylmalonic Aciduria Secondary to Selective Cobalamin Malabsorption in a Yorkshire Terrier. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2015;51(4):285-288.
16. Mason SL, Jepson R, Maltman M, Batchelor DJ. Presentation and management of trapped neutrophil syndrome (TNS) in UK Border collies. *J Small Anim Pract.* 2014;55(1):57-60.